MENINGITIS LINFOCITARIA CRONICA

Drs. OSCAR PEREZ, MARIANO LATORRE y MANUEL RODRIGUEZ

Cátedra de Pediatría del Prof. Aníbal Ariztia, Hospital "Luis Calvo Mackenna" e Instituto de Microbiología del Prof. Hugo Vaccaro. Universidad de Chile. Santiago.

La Coriomeningitis Linfocitaria (CML) forma parte del grupo de enfermedades infectocontagiosas de los animales transmitidas al hombre. Constituye una infección particularmente de los animales inferiores como el ratón, en el cual provoca un estado inflamatorio de las meninges y de los plexos coroideos.

El agente etiológico fué aislado accidentalmente por Armstrong y Lillie⁴ al inocular un mono al que se le pretendía propagar virus de la encefalitis St. Louis.

El cuadro clínico tiene las características de un estado infeccioso agudo, con signos meníngeos y reacción inflamatoria del LCR del cual no es posible aislar bacterias.

Contrariamente a algunas publicaciones en que se sospecha la persistencia del virus en casos de meningitis linfocitaria de curso crónico, Rivers³, Van Rooyen y Rhodes² y Stanley¹, no hacen ninguna mención a la existencia de esta enfermedad de curso crónico.

La transmisión del virus al hombre no es absolutamente conocida pero se sabe que puede penetrar por la conjuntiva, por inhalación y aún por la piel sana. Al parecer la forma más frecuente de transmisión es mediante la inhalación de orina de ratones infectados, o la contaminación con orinas y deposición de ratón infectado de los alimentos.

Durante el curso de la enfermedad el virus puede ser recuperado, mientras el enfermo esté en pleno acceso febril, de la sangre, orina, secreciones naso faríngeas y del LCR. Una vez que ha pasado la fase aguda de la enfermedad sólo es posible recuperarlo del LCR y finalmente en la autopsia del material cerebral y aún del pulmón de los pacientes.

Hay una clara disociación entre el valor de las reacciones serológicas en la investigación de laboratorio de la enfermedad. Así los anticuerpos fijadores del complemento, aparecen precozmente en el curso de la enfermedad, de manera que titulándolos en muestras obtenidas en plena fase aguda y 2-3 semanas después de

la primera muestra se puede demostrar un alza significativa de anticuerpos lo cual certificaria el diagnóstico. Los anticuerpos neutralizantes aparecen tardíamente y por la misma razón persisten un tiempo más que los fijadores del complemento. De esta manera sólo desde la sexta semana de comienzo de la enfermedad y en casos especiales alrededor de la décima comienzan a aumentar en la sangre y a servir como un medio de conseguir una confirmación diagnóstica. Se sabe que estos anticuerpos pueden persistir hasta 3 años después de la fase aguda de la enfermedad; en cambio, los fijadores del complemento comienzan a declinar entre la tercera y sexta semana.

ANÁLISIS DE LA LITERATURA

Frecuentemente en Clínica Pediátrica se observan casos de compromiso meníngeo cuya clasificación es oscura. Este problema es aún más complicado cuando la sintomatología clínica y el LCR obligan a pensar en un cuadro claramente establecido y que exige una terapéutica definida.

Hemos tenido ocasión de observar una chica pre escolar cuyos síntomas y hallazgos del LCR hicieron pensar en una meningitis tuberculosa, diagnóstico que no pudo ser probado ni con las tuberculinas ni con los exámenes radiológicos. Esto motivó la investigación sistemática de la literatura con el fin de encontrar una explicación. Así hemos podido constatar que existen algunos trabajos en los que se mencionan cuadros crónicos de meningitis linfocitaria que son semejantes al caso nuestro.

Ford⁷ publica un caso de MLC, que él califica de origen desconocido, en una niña de 4 años de edad que ingresa al hospital por cefalea y vómitos de varias semanas de evolución. El examen de ingreso reveló fiebre (39,4°) y signos moderados de irritación meníngea. El LCR dió aumento de la albúmina, disminución de la

glucosa y 470 elementos (58% polinucleares). Durante los 2 primeros meses de hospitalización tuvo pequeñas alzas de temperatura, desapareciendo los síntomas meníngeos gradualmente. Posteriormente a pesar que el examen físico de la niña era totalmente negativo, los del LCR continuaban alterados. Así, un control a los 4 meses de estada daba albúmina: 0,30; glucosa: 0,05 y 210 elementos con gran predominio de linfocitos. 14 meses después y siempre libre de síntomas existían en el LCR sólo 3 linfocitos pero con un Pandy francamente positivo. En este caso hubo recuperación completa. Durante su permanencia en el hospital se hicieron gran número de exámenes de laboratorio. Wassermann negativo en el LCR y en el suero. Test de tuberculinas negativo. Inoculación en cuyes negativo. El suero fué analizado con reacciones de aglutinación contra todos los bacterios comunes con resultado negativo. No hubo anticuerpos contra la coriomeningitis aguda. Cultivos en diferentes medios fueron negativos y no pudo determinarse ningún germen en el LCR.

Baker⁸ describe 1 caso fatal en un hombre de 49 años que presentó una CML de 9 años de evolución. Se hospitaliza por cefalea frontal de 2 semanas de duración agregándose 2 días antes del ingreso rigidez de nuca. Al examen de admisión llamó la atención: fiebre de 39,8°, cefalea frontal, rigidez de nuca y Romberg positivo. Los LCR practicados mostraron albúmina entre 0,95 y 2,46 gr.‰ y elementos que variaron entre 44 y 1500 (la mayor parte mononucleares). Los estudios bacteriológicos, inoculación en cuyes y reacciones de sífilis fueron negativas. Un mes después del ingreso el suero contenía una gran concentración de anticuerpos contra el virus de la CML. Fué dado de alta después de 3 1/2 meses con LCR siempre alterado. Posteriormente tuvo numerosos reingresos al hospital presentando episodios de vértigos y ataxia. En el último ingreso no podía reconocer aún a su familia, tenía dificultades para contestar preguntas, rehusaba comer. El LCR mostraba 2,28 gr. de albúmina y 113 células de las cuales el 71% eran linfocitos. Se practicó un encefalograma sin éxito. Una ventriculografía reveló una marcada dilatación del sistema ventricular. Posteriormente falleció por una neumonía

por aspiración. La autopsia mostró los siguientes hechos de interés: Toda la superficie externa del cerebro cubierta por leptomeninges engrosadas siendo más marcada en la mitad anterior de los hemisferios cerebrales. Los espacios subaracnoideos completamente obliterados por una membrana fibrosa llena de elementos inflamatorios. El cerebro contenía numerosos focos de linfocitos perivasculares y desmielinización como también áreas focales de necrosis inflamatoria. El tronco del encéfalo presentaba alteraciones moderadas pero de naturaleza similar a aquellos dentro de los hemisferios. En el cerebelo las alteraciones más severas estaban dentro de la capa de Purkinje. Había una destrucción extensa de las células.

Respecto a la médula espinal en sí misma estaba intacta. El espacio subaracnoideo obliterado por tejido fibroso que formaba una membrana uniformemente densa que rodeaba las raíces espinales y que era más gruesa en la región lumbosacra donde parcialmente comprimía las raíces. Baker⁸ a raíz de esta publicación dice que este caso podría aclarar el hecho que el virus de la CML no es siempre benigno, sino que en ciertos casos puede invadir y permanecer activo dentro del cerebro produciendo una extensa y progresiva meningoencefalitis.

Anteriormente a estas publicaciones, en 1937, el mismo Baker y Ford⁹ publicaron 1 caso de un paciente con ML en que fué demostrado el virus en el LCR. Se trataba de una mujer de 37 años de edad que en la convalecencia experimentó vómitos, náuseas y convulsiones, desarrollando meses después un compromiso motor y sensorial de la mitad inferior del cuerpo. En una operación exploradora practicada, removiendo las porciones posteriores de la 4ª a 7ª vértebras torácicas, se encontró una severa aracnoiditis crónica que obliteraba una gran porción del espacio subaracnoideo espinal. Posteriormente este paciente ha quedado con parálisis espástica completa desde el nivel de la línea umbilical hacia abajo y clonus aquiliano y patelar. Además trastornos sensitivos marcados. Estos autores dicen que lo más probable es que esta aracnoiditis crónica sea una secuela directa de la ML aguda que esta enferma presentó y que fué probada era debida al virus de la CML.

CASO CLÍNICO

Obs. 51-6661. Niña de 5 años de edad que ingresa al hospital el 7-I-55 por presentar desde 3 días antes: cefalea, vómitos, fiebre, constipación, epistaxis y dorsalgia.

Antecedentes familiares y personales: sin importancia. No ha sido vacunada con BCG. No hay antecedentes de contagio tuberculoso. **Antecedentes morbosos:** bronconeumonía y coqueluche. Al examen de ingreso llamó la atención un estado nutritivo más o menos satisfactorio (16.400 gr.), fiebre de 38°, rigidez de la columna y de la nuca, Brudzinsky y Kernig positivos. LCR opalescente: Albúmina 0,65. Pandey: ++. N. A.: +. Cloruros: 7. Glucosa: 0,31. 870 leucocitos con 63% linfocitos. Cultivo: negativo.

Ante la sospecha de una meningitis tuberculosa se inicia tratamiento por vía general con Isonicotinhidrazida, Estreptomicina y PAS que se prolongó durante 5 meses y 22 días suspendiéndose posteriormente debido a la ineficacia de éste.

La evolución se ha caracterizado por la existencia de febrículas durante los 5 primeros meses de estado, intercurriendo a los 4 meses un sarampión que evoluciona sin complicaciones. Además durante el primer mes presentó cefaleas y vómitos ocasionales y signos meníngeos variables y no muy claros que después desaparecen (Fig. 1).

Posteriormente la niña ha evolucionado en muy buenas condiciones, con buen ánimo y apetito, examen físico normal, sin signos meníngeos y sin fiebre. Sin embargo, las alteraciones del LCR son persistentes hasta el momento actual. Estas alteraciones han consistido en un aumento de la albúmina que ha oscilado entre 0,60 a 3,80 gr.% con Pandey y N. A. positivos hasta ++++. Cloruros dentro de límites normales. Glucosa baja especialmente en los últimos controles. Los elementos han variado entre 140 a 870 leucocitos con gran predominio de linfocitos (Fig. 2).

Exámenes de laboratorio:

Serie de tuberculinas repetidas en varias ocasiones hasta el Mantoux 1% persistentemente negativas.

Fecha	7-1	4-2	7-2	12-2	10-3	10-3	10-3	2-4	9-4	9-4
Albúmina	0,65	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60
Glucosa	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31
Pandey	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
N. A.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cloruros	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Glucosa	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31
Leucocitos	870	870	870	870	870	870	870	870	870	870
% Linfocitos	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63
Cultivo	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Fig. 2. — EVOLUCIÓN LÍQUIDO CEFALO RAQUÍDEO. OBSERVENSE LAS ALTERACIONES PERSISTENTES.

Igualmente las radioscopias y radiografías pulmonares.

Kahn-Kline en la sangre y LCR negativos. Reacciones de toxoplasmina e histoplasmina negativas. Hemocultivos y reacciones de aglutinación: negativos. Fondo de ojo normal. Exámenes de orina normales. Hemograma: discreta anemia.

Exámenes neurológicos: normales.

Radiografía simple de cráneo: sólo mostró una calcificación que parece corresponder a los plexos coroideos.

Neumoencefalografía: normal.

Además se enviaron muestras de LCR y sangre al Departamento de Virus de la Universidad de Chile. Se practicó 4 inoculaciones experimentales que no revelaron aislamiento del virus. Fijación del complemento y neutralización negativos para la CML.

COMENTARIO

Nuestro caso ofrece problema de diagnóstico. Hasta el momento actual lleva más de 1 año de evolución y hasta los 3 primeros meses no se dudaba de la etiología tuberculosa, aun cuando las tuberculinas y la ausencia del foco primario no apoyaban este diagnóstico. En el transcurso de los meses siguientes se hizo claro que la evolución del LCR no guardaba ninguna relación con el cuadro clínico. Así al finalizar el 5º mes el estado general, apetito, etc., eran absolutamente normales en tanto que los LCR continuaban sumamente alterados. Como hasta este momento se habían hecho 4 series de tuberculinas persistentemente negativas y el estudio radiológico pulmonar era normal se decidió suspender el tratamiento. De esa fecha en adelante han transcurrido 12 meses durante los cuales el estado general persiste normal y el LCR continúa alterado. Esto nos obligó a eliminar el diagnóstico de meningitis tuberculosa y buscar otra etiología. Se investigó lúes con resultado negativo. Además se investigó

mediante reacciones cutáneas Toxoplasmosis e Histoplasmosis, con resultado igualmente negativo.

Analizando la literatura nos hemos encontrado que Ford publica un caso cuya descripción clínica y evolución del LCR coinciden con el nuestro y que él califica como una Meningitis Linfocitaria crónica sin haber podido identificar causa etiológica precisa. Igualmente Baker describe un caso semejante al nuestro encontrando este autor anticuerpos neutralizantes para el virus de la ML.

Si nos atenemos al conocimiento clínico del cuadro de la CML y aún a la de cualquiera enfermedad a virus es difícil conciliar la posibilidad de una infección crónica. Creemos que muy posiblemente la infección a virus provoque reacciones en el tejido de sostén que pueda provocar sintomatología de tipo crónico.

Nosotros consideramos que nuestro caso ofrece un problema más abierto a discusión y sólo nos atrevemos a catalogarlo como una Meningitis Linfocitaria crónica de etiología desconocida; estando en este sentido en total acuerdo con la interpretación que Ford le da al caso que publica y que es en todo semejante al nuestro.

RESUMEN

Se presenta el caso de una niña de 5 años de edad con alteraciones persistentes del LCR y que se ha catalogado como una Meningitis Linfocitaria crónica de etiolo-

gía desconocida. El aislamiento del virus, neutralización y fijación del complemento para la Coriomeningitis Linfocitaria resultaron negativos.

SUMMARY

CHRONIC LYMPHOCYTIC MENINGITIS.

It is described the case of a girl 5 years old with persistent alterations of the C. S. F., which has been considered as a Chronic Lymphocytic Meningitis of unknown etiology. The isolation of the virus, neutralizing and complement fixation reactions for Lymphocytic Choriomeningitis were negatives.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—STANLEY, H. M. — "Practice in Infectious Fever". Butterworth & Co. London, 1951.
- 2.—VAN ROOYEN, C. E. y RHODES, A. J. — "Virus diseases of Man". The Williams & Wilkins Co. Baltimore, 1952.
- 3.—RIVERS, T. M. — "Viral & Rickettsial Infection of Man". J. B. Lippincot Co. Philadelphia, 1952.
- 4.—ARMSTRONG, C. y LILLIE, R. D. — "Experimental Lymphocytic Choriomeningitis of monkey and mice produced by a virus encountered in studies of the 1933 St. Louis encephalitis epidemic". Pub. Health Rep. 49:1019, 1934.
- 5.—ARMSTRONG, C. — "Studies on Choriomeningitis and poliomyelitis". Harvey Lectures, 36:39, 1934.
- 6.—RIVERS, T. M. y SCOTT, T. F. M. — "Meningitis in man caused by a filterable virus". Science, 81:439, 1935.
- 7.—FORD, F. R. — "Diseases of the Nervous System in infancy, Childhood and Adolescence". Third Edition, 1951.
- 8.—BAKER, A. B. — "Chronic Lymphocytic Choriomeningitis". J. Neuropath. & Exper. Neurol. 6:253, 1947.
- 9.—LEWELLYS, F.; BAKER, A. B. y FORD, F. R. — "Chronic Arachnoiditis obliterating the spinal sub arachnoid space". J.A.M.A. 109:785, 1937.